

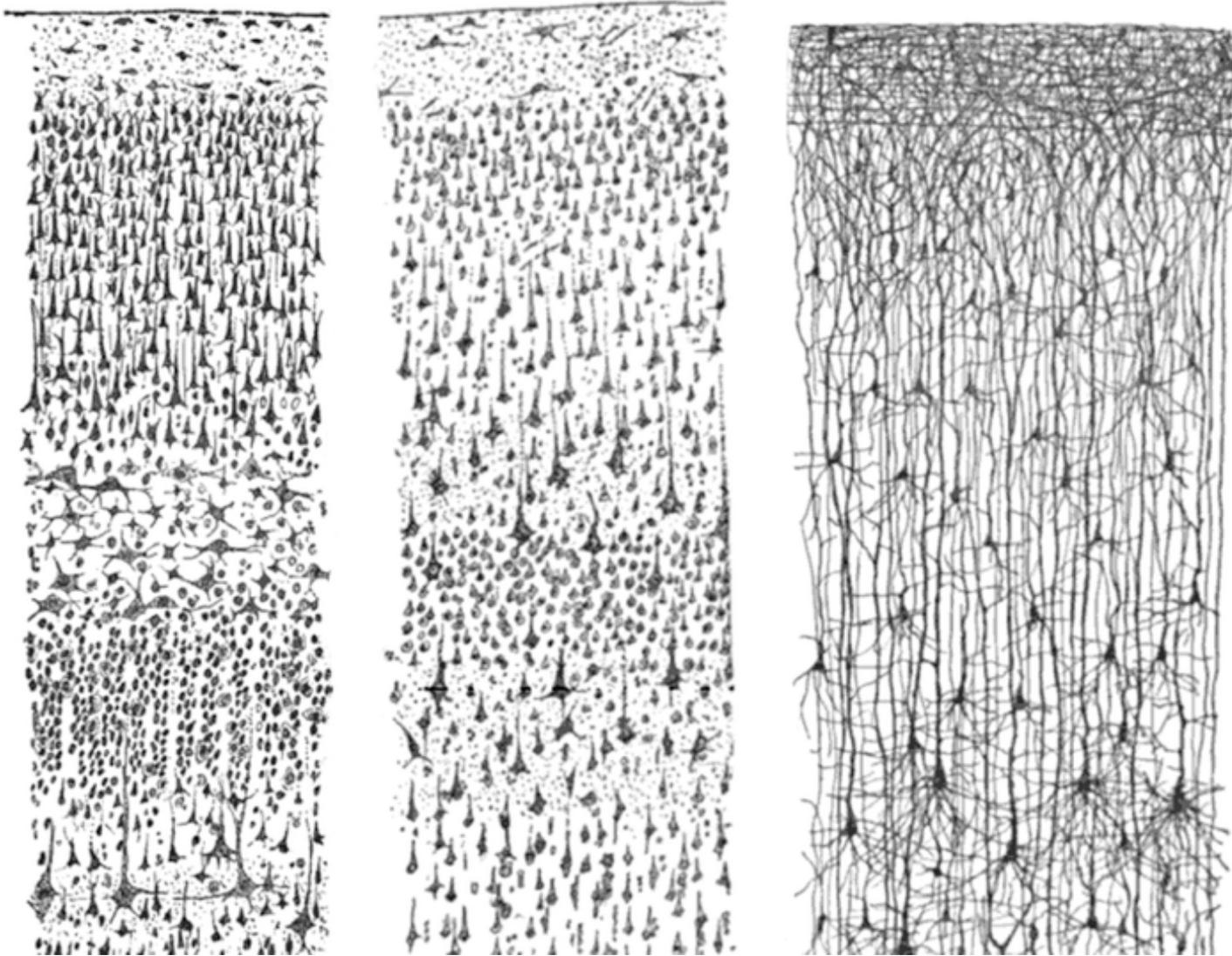
Neurosciences Computationnelles :

3. La Synapse



Michael Graupner
(michael.graupner@parisdescartes.fr)

De quoi est fait le cerveau ?



Ramon y Cajal (Nobel Prize 1906)

Joseph von Gerlach (1871), Camillo Golgi

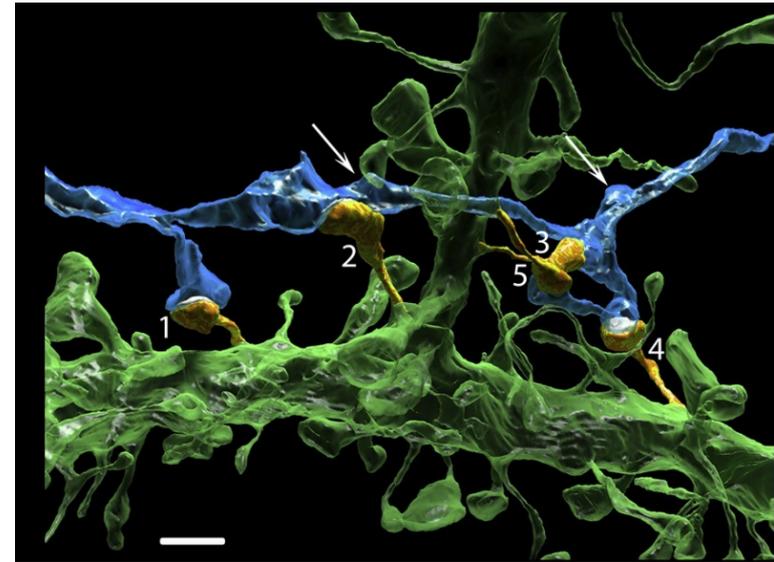
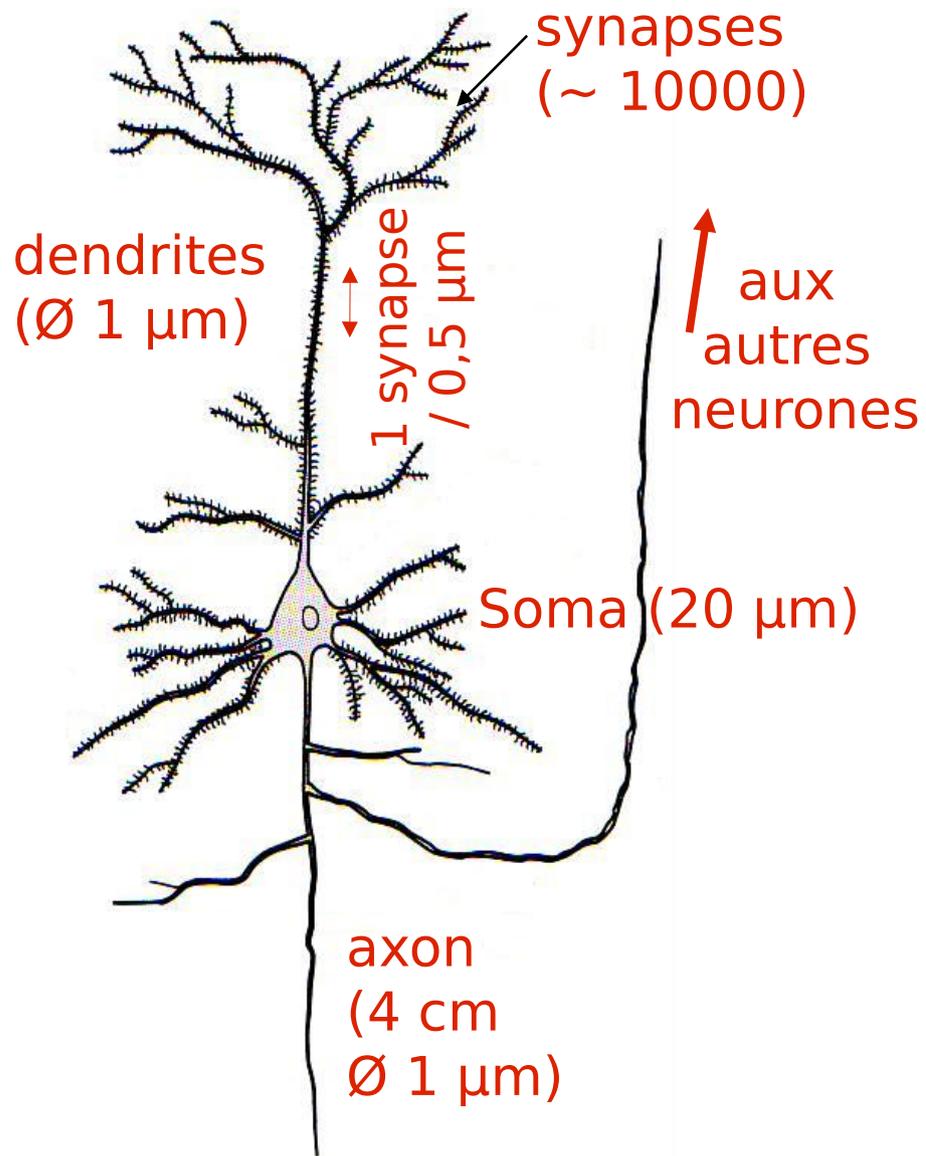


théorie du neurone

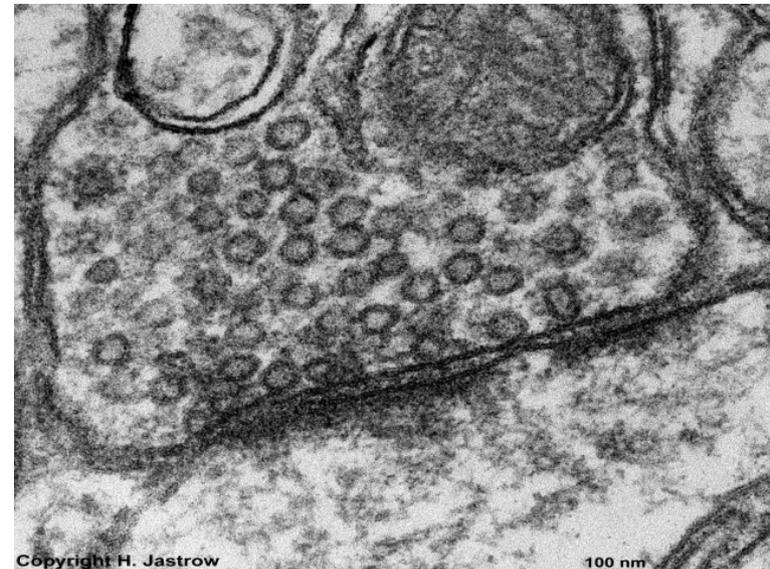


~~théorie réticulaire~~

La synapse - l'échelle spatiale



2 µm

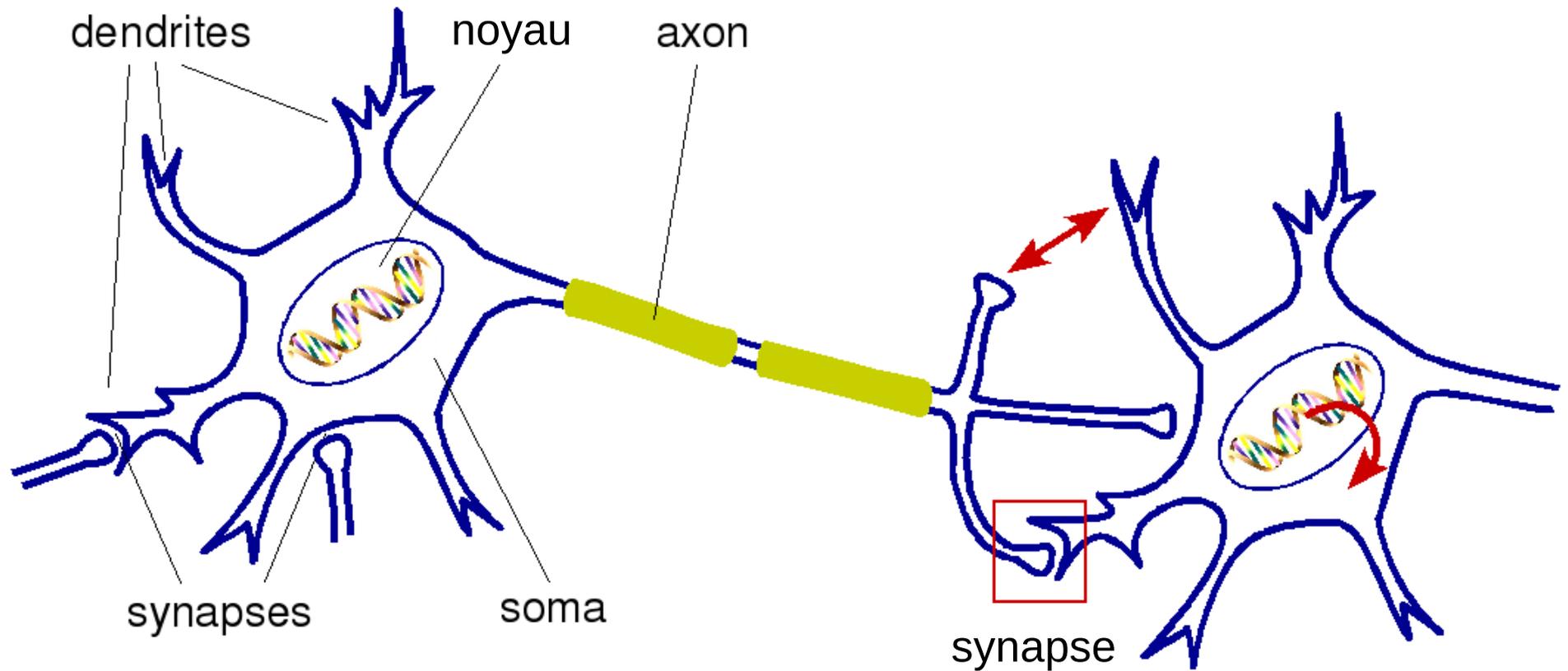


Copyright H. Jastrow

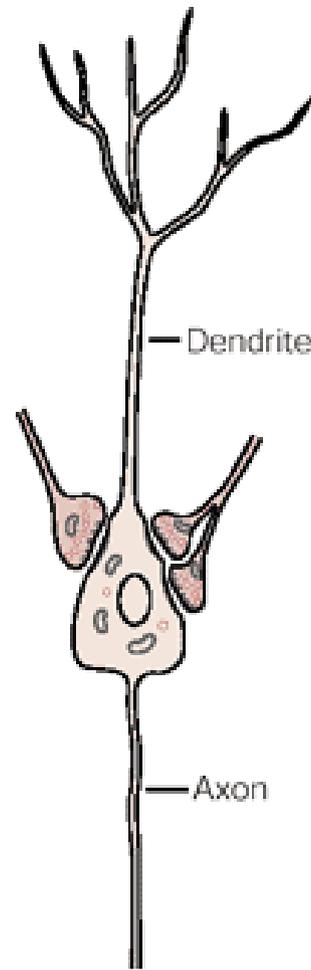
100 nm

100 nm

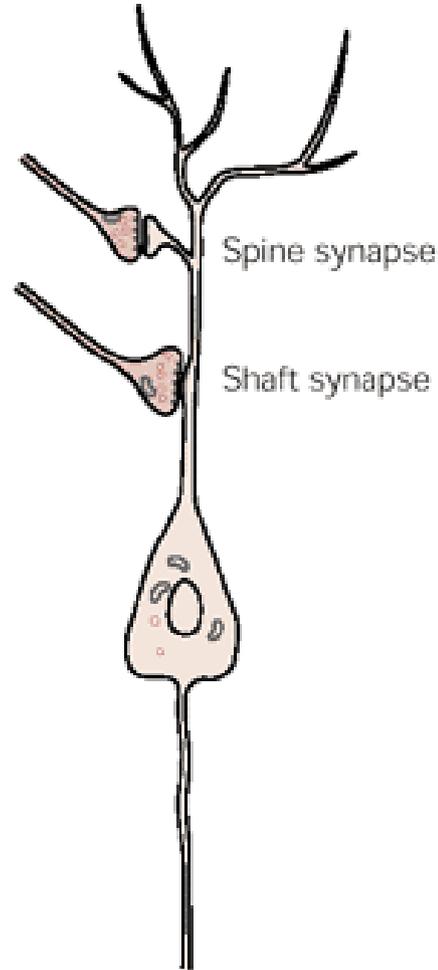
La synapse - connexion entre deux neurones



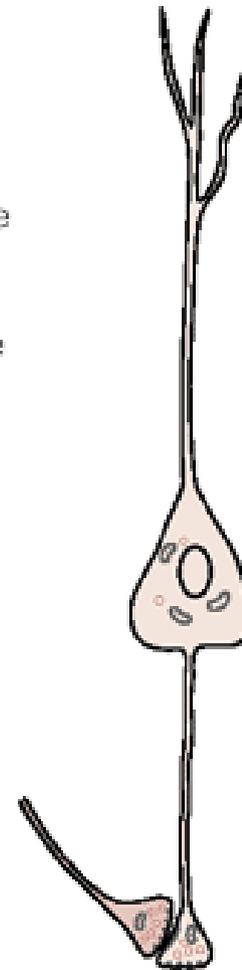
Localisation des synapses sur le neurone



synapse
axo-somatique

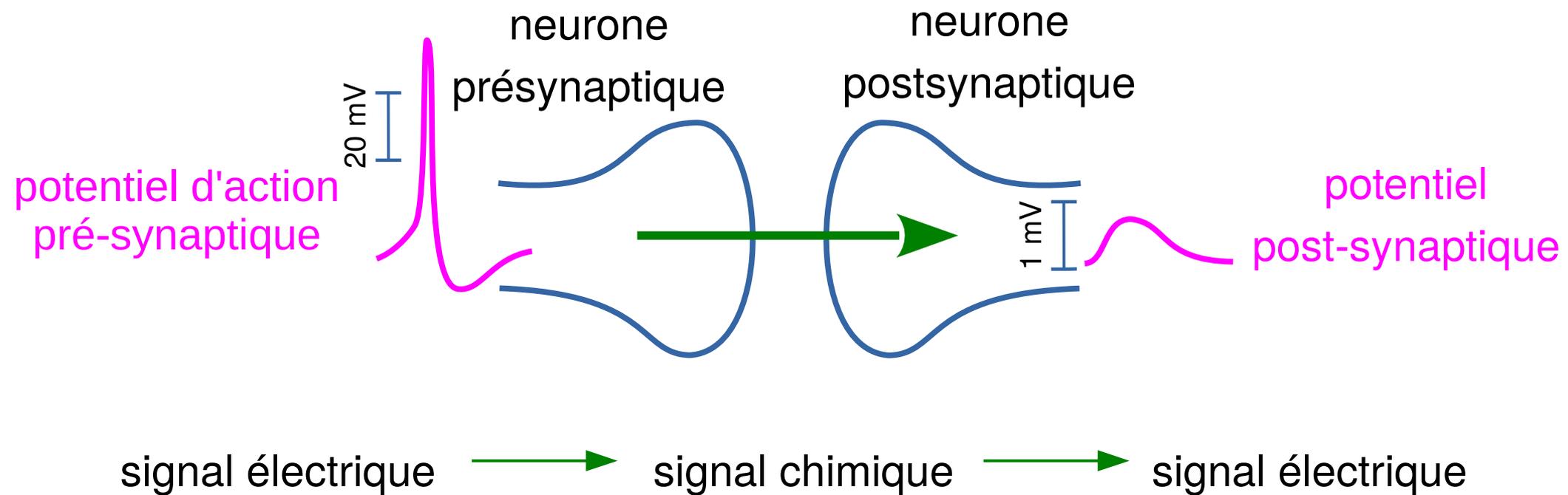


synapse
axo-dendritique



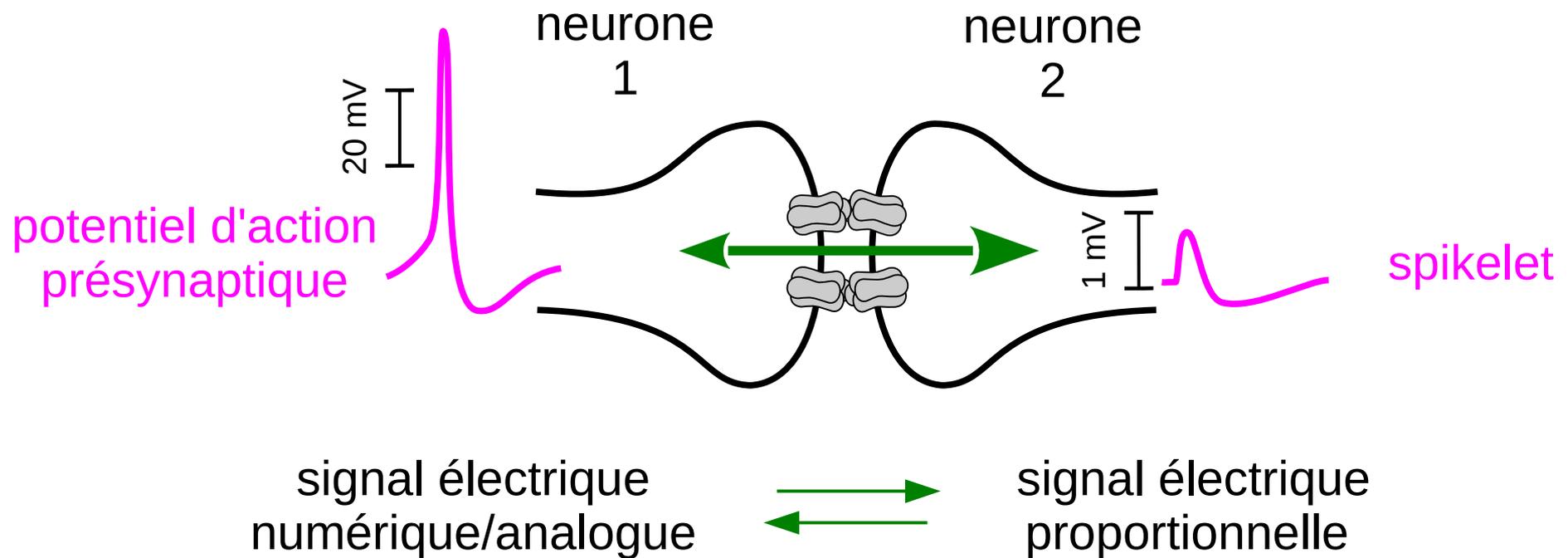
synapse
axo-axonique

Synapse chimique : transmission directionnelle de signaux électriques



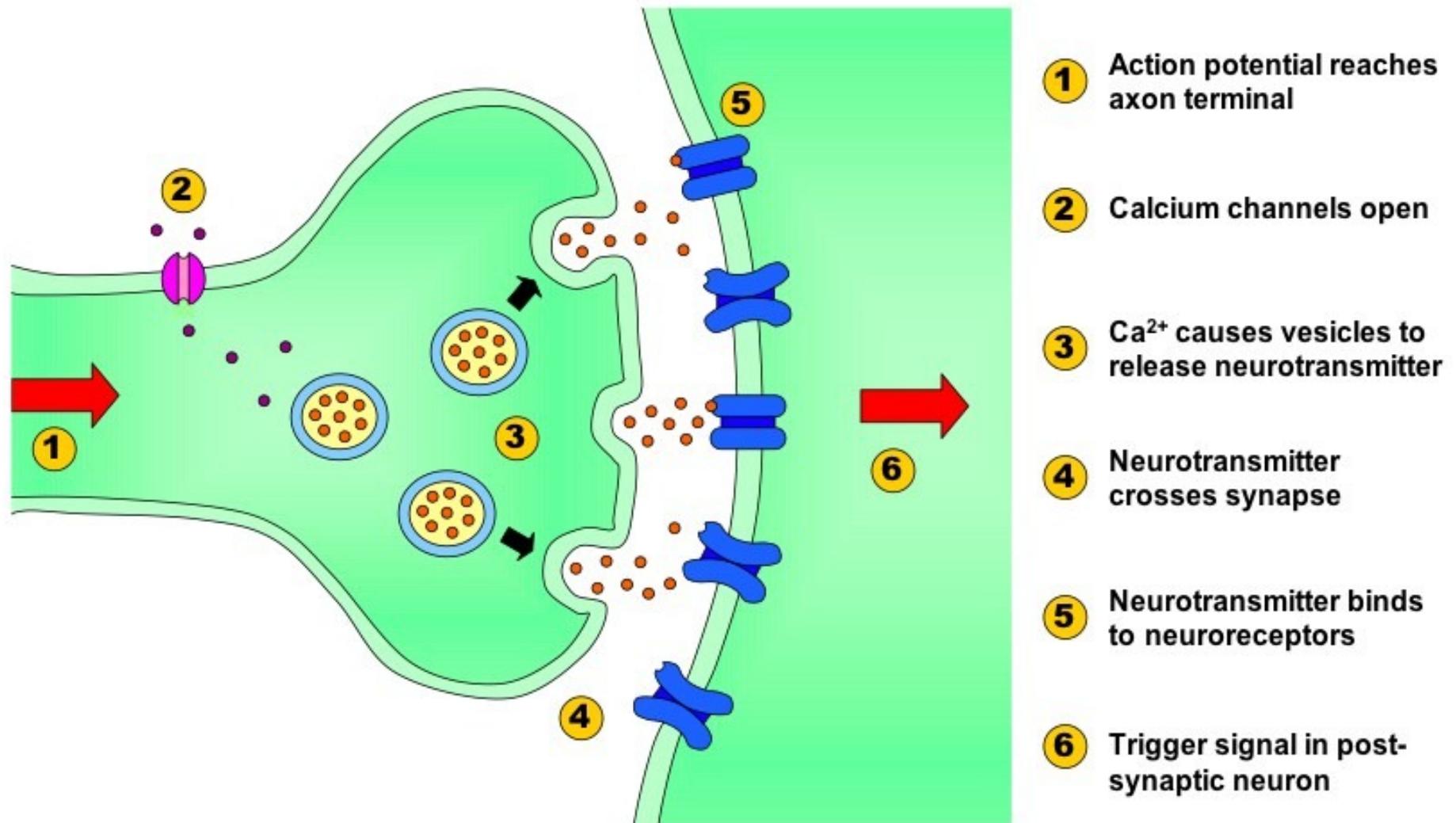
- transmission directionnelle
- la conversion des signaux permet une grande flexibilité/plasticité

Synapse électrique : transmission bi-directionnelle de signaux électriques



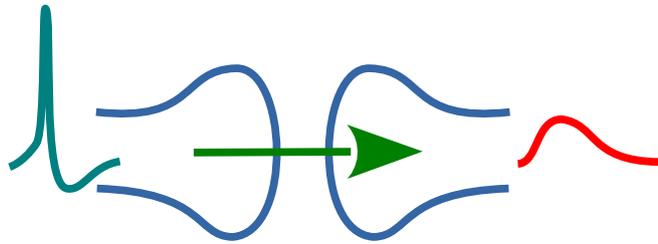
- transmission bi-directionnelle
- la transmission du signal est plus rapide que les synapses chimiques

Synapse chimique: procédure de transmission



Synapse chimique: excitatrice ou inhibitrice

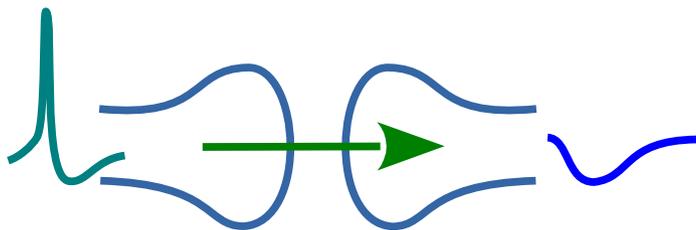
synapse excitatrice



dépolarisation:
*potentiel post-synaptique
excitateur (EPSP)*

neurotransmetteur	récepteur
glutamate	AMPA, NMDA
acetylcholine	nAChR, mAChR
catecholamines	récepteurs couplés à la protéine G
serotonin	5-HT ₃ , ...
histamine	récepteurs couplés à la protéine G

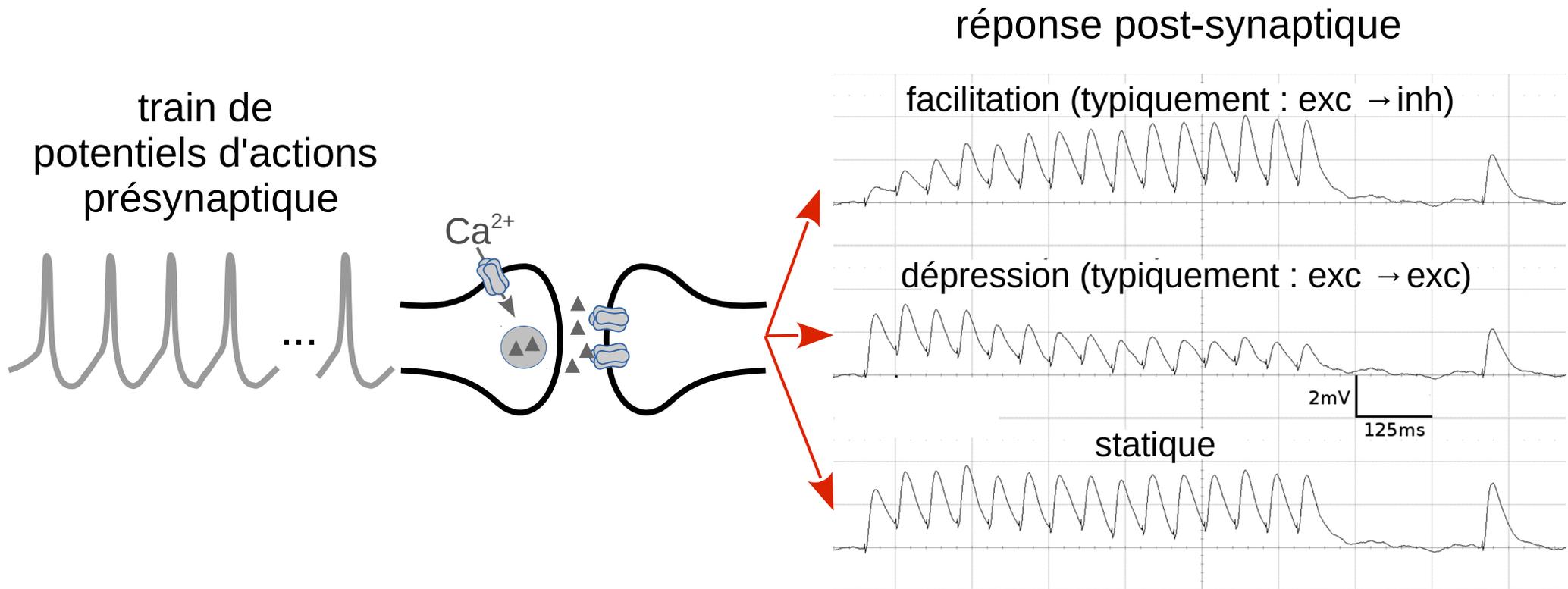
synapse inhibitrice



hyperpolarisation:
*potentiel post-synaptique
inhibiteur (IPSP)*

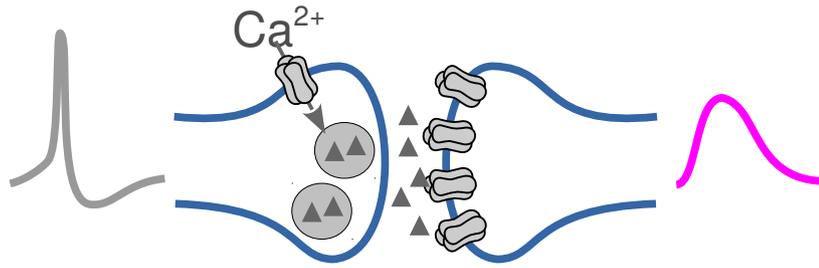
neurotransmetteur	récepteur
GABA	GABA _A , GABA _B
glycine	GlyR

Plasticité synaptique à court terme

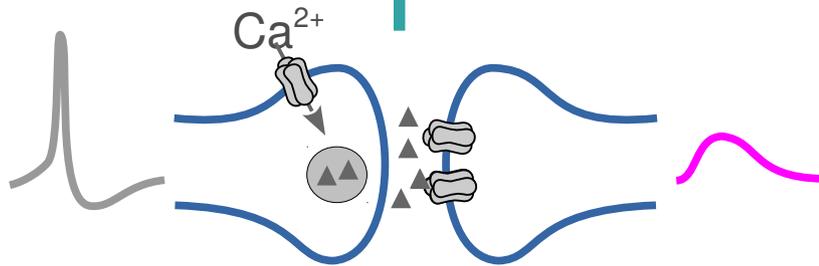


- changement transitoire de l'efficacité de la transmission
- échelle de temps des changements ~1 s

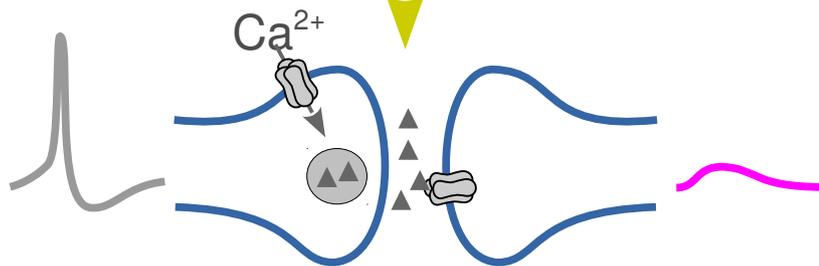
Plasticité synaptique à long terme



potentiation à long terme (LTP)

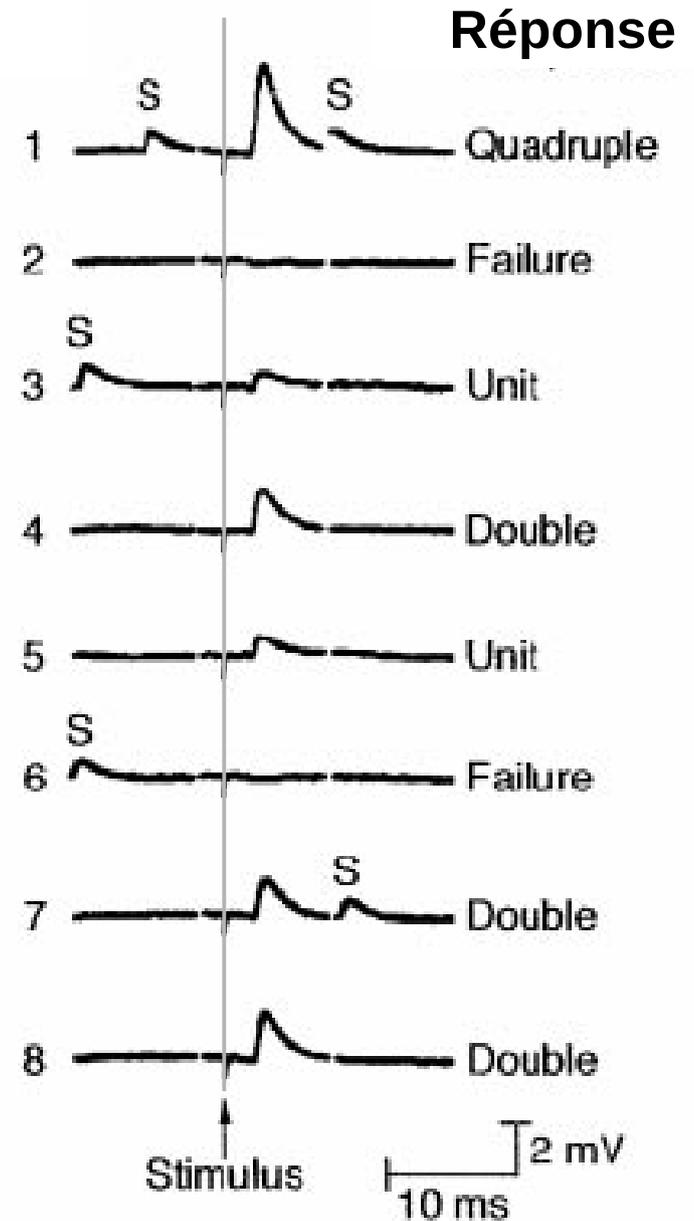
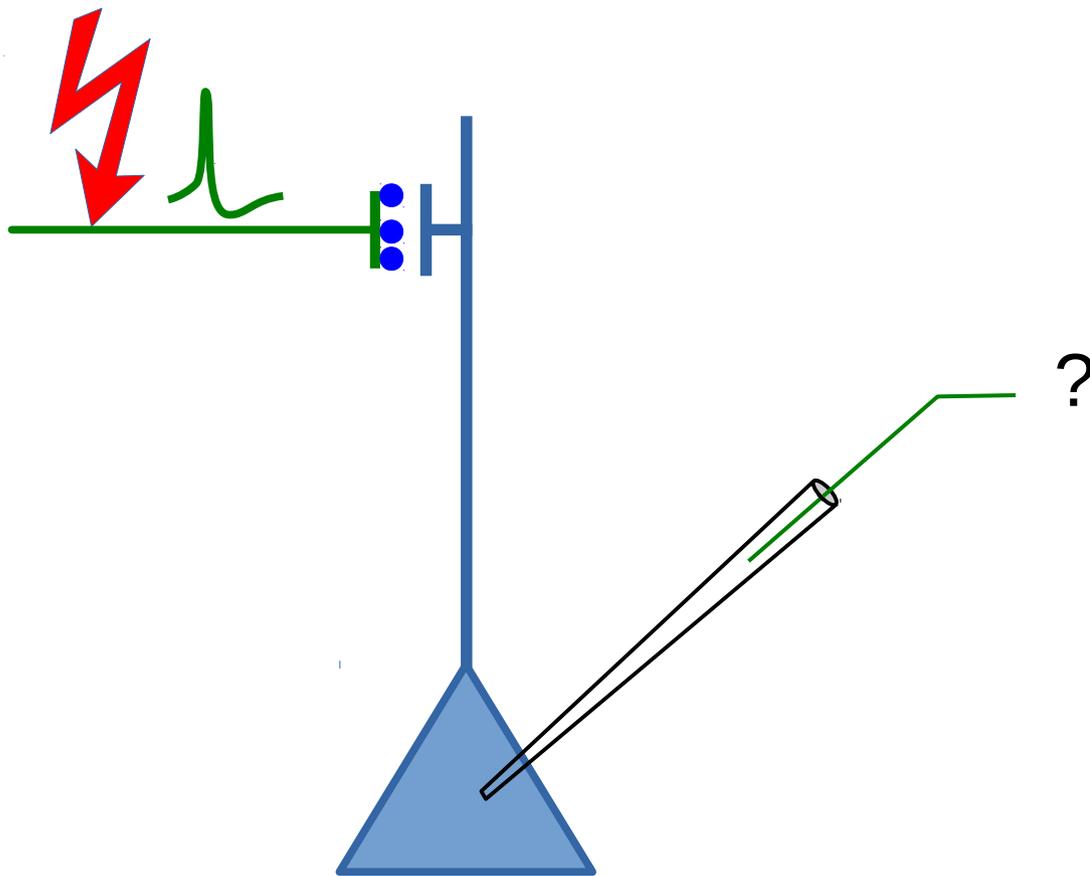


dépression à long terme (LTD)



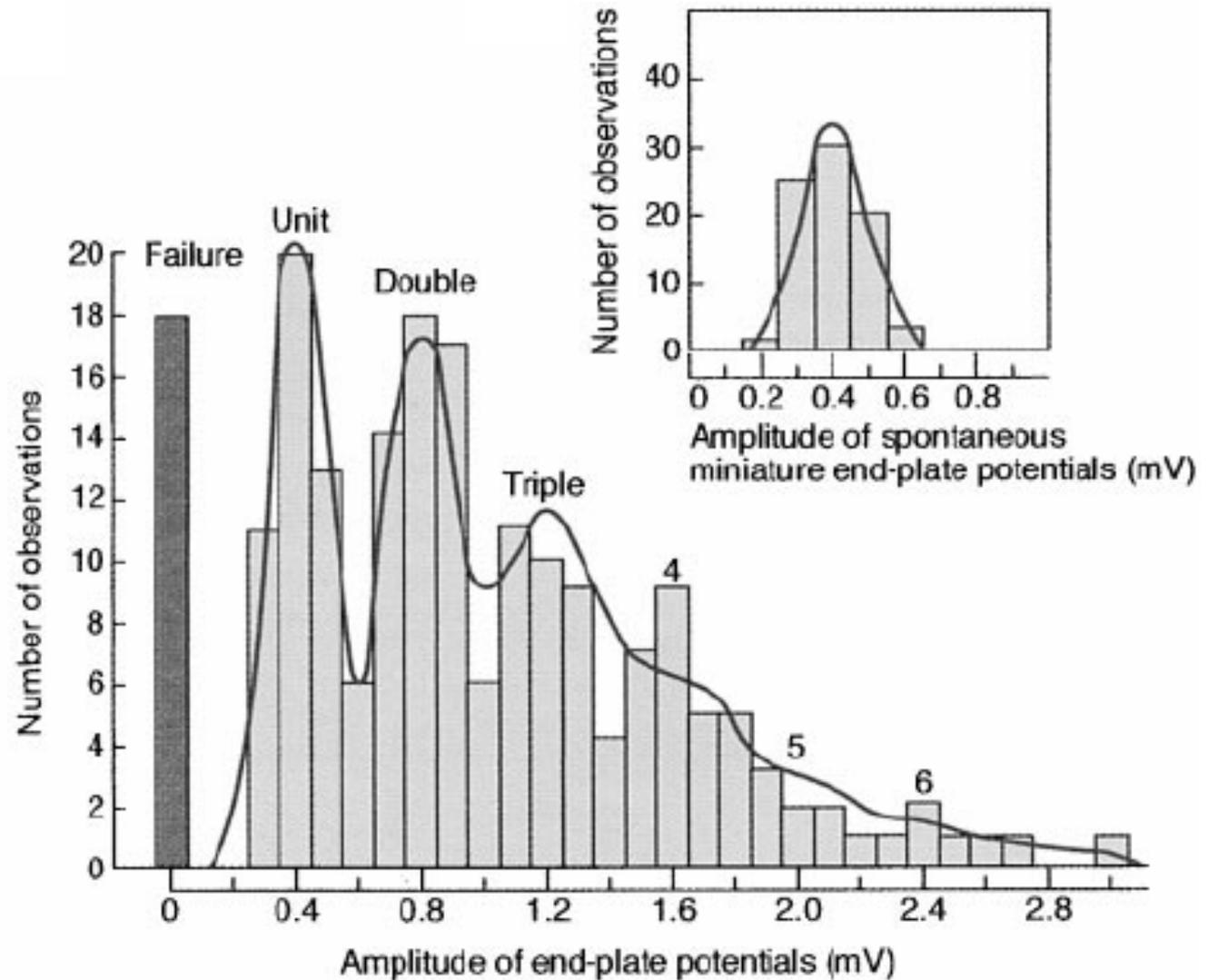
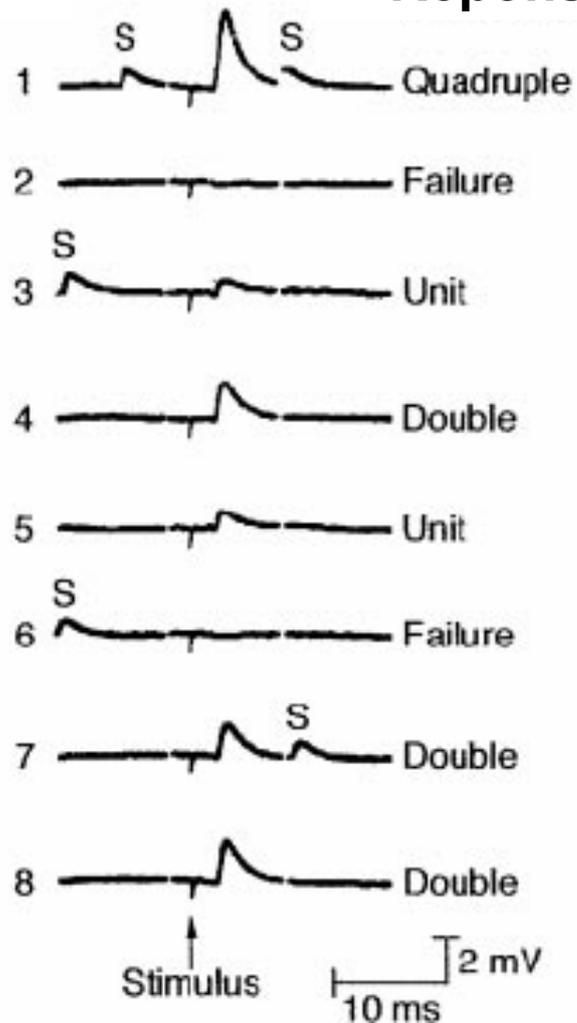
- changement durable (>60 min) de l'efficacité de la transmission
- échelle de temps de l'induction ~ 1 min
- mécanismes possibles:
 - variation de la probabilité de libération
 - modification de la conductance des récepteurs
 - modification du nombre des récepteurs

La nature quantique de la libération des neurotransmetteurs

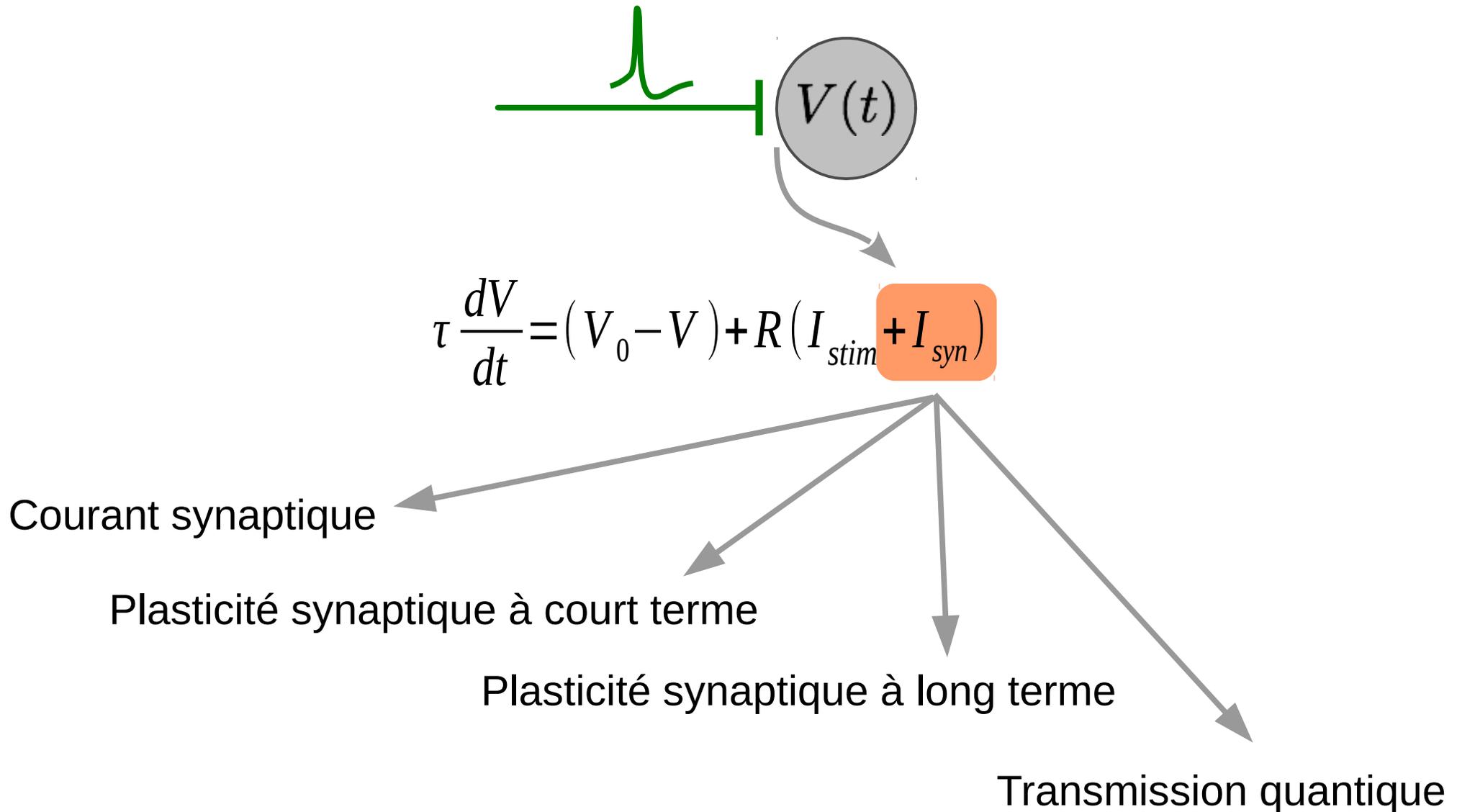


La nature quantique de la libération des neurotransmetteurs

Réponse



Comment modéliser une synapse ?



Synapse idéalisée

- Charge électrique totale : $Q = \int I_{syn}$
- Le récepteur s'ouvre pour une courte durée :

$$\rightarrow I_{syn} = Q \delta(t)$$

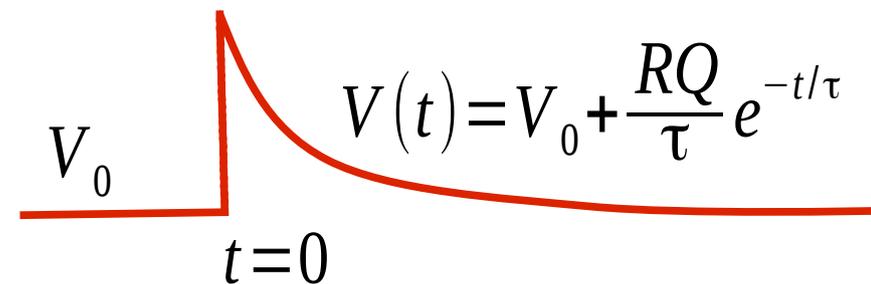
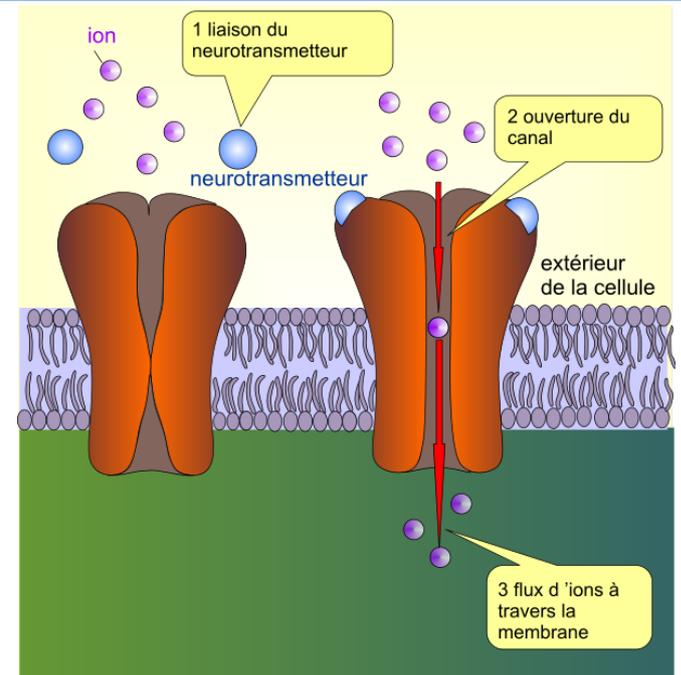
← fonction dirac

- dynamique du potentiel membranaire :

$$\tau \frac{dV}{dt} = (V_0 - V) + RQ \delta(t)$$

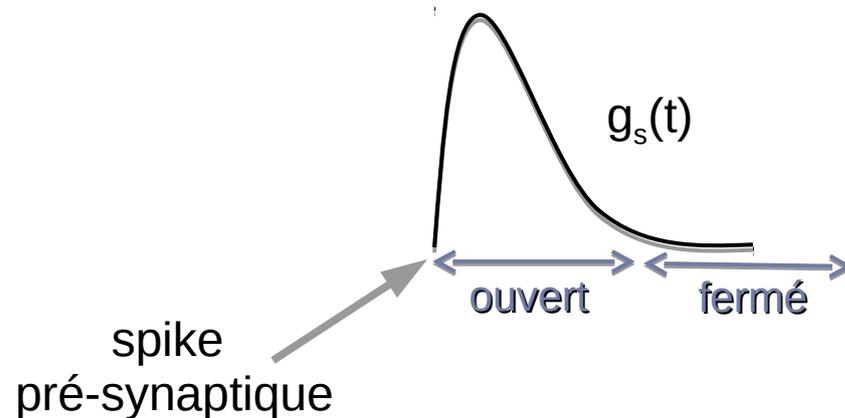
- notation basée sur le spike :

$$\tau \frac{dV}{dt} = V_0 - V ; \quad V \rightarrow V + \frac{RQ}{\tau} \quad \text{à } t=0$$

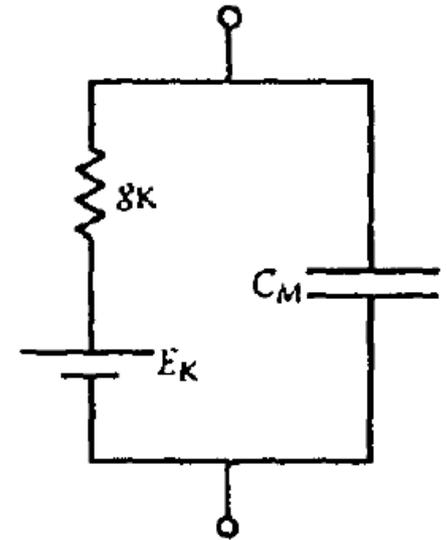


Un modèle synaptique plus réaliste

- Électrodiffusion : $I_{syn} = g_{syn} (E_{syn} - V)$
 - conductivité du canal ionique
 - potentiel d'inversion synaptique
- dynamique du changement de conductance :



$$\tau \frac{dV}{dt} = E_0 - V + R g_{syn}(t) (E_{syn} - V)$$



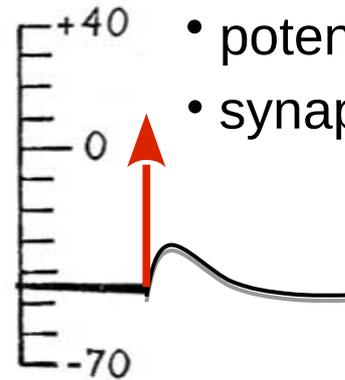
Le potentiel d'inversion synaptique

- $E_{syn} > V_t$: excitation
- ↑
seuil de décharge

- $E_{syn} < V_t$: inhibition

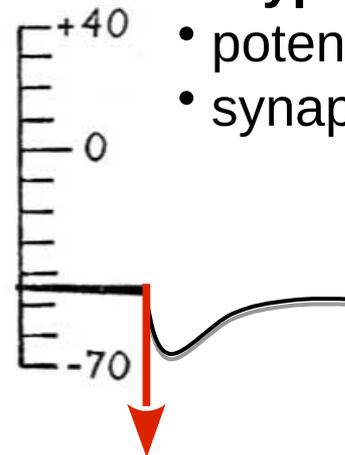
Dépolarisation :

- potentiel post-synaptique excitateur
- synapse excitateur



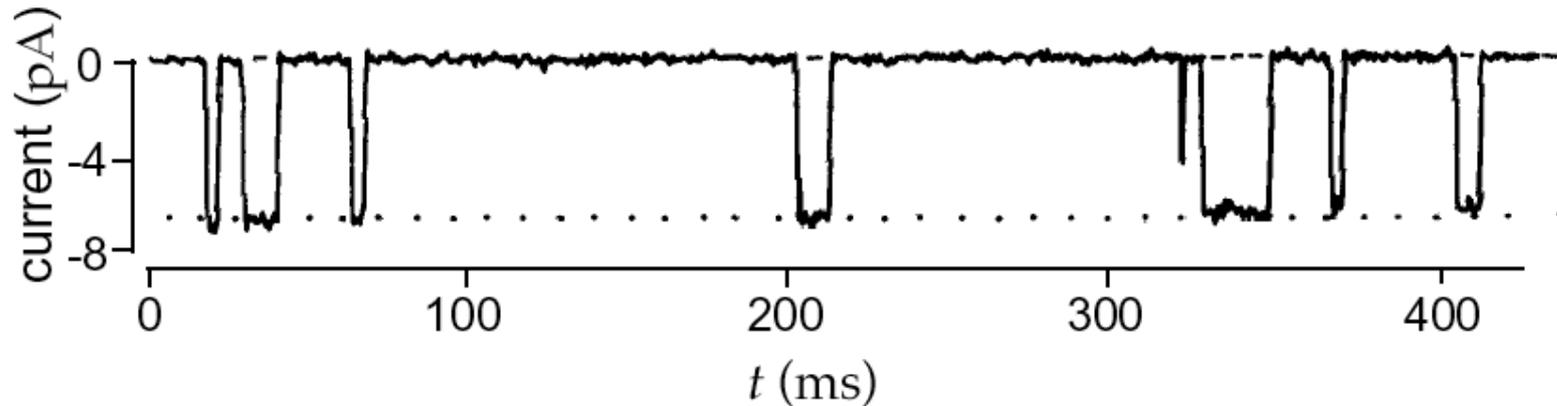
Hyperpolarisation :

- potentiel post-synaptique inhibiteur
- synapse inhibiteur

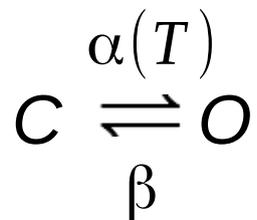


Le courant post-synaptique : description stochastique

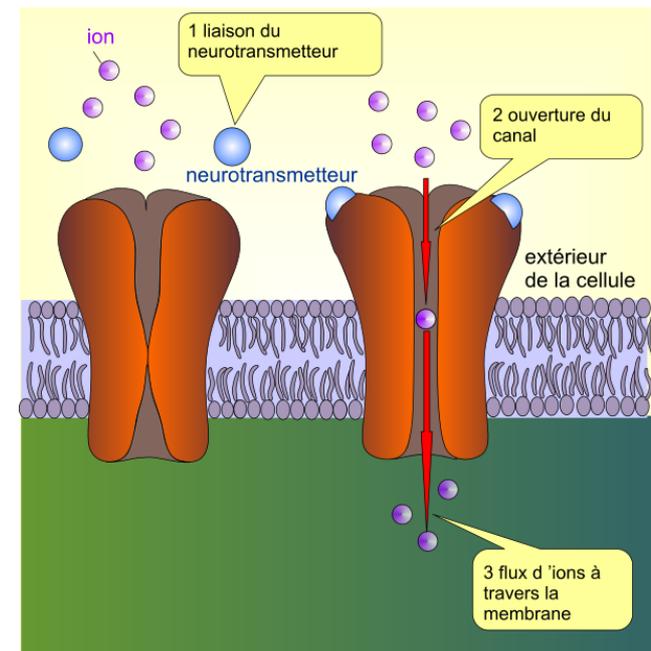
Transition stochastique dans un canal unique



taux d'ouverture → dépendante de la concentration du neurotransmetteur



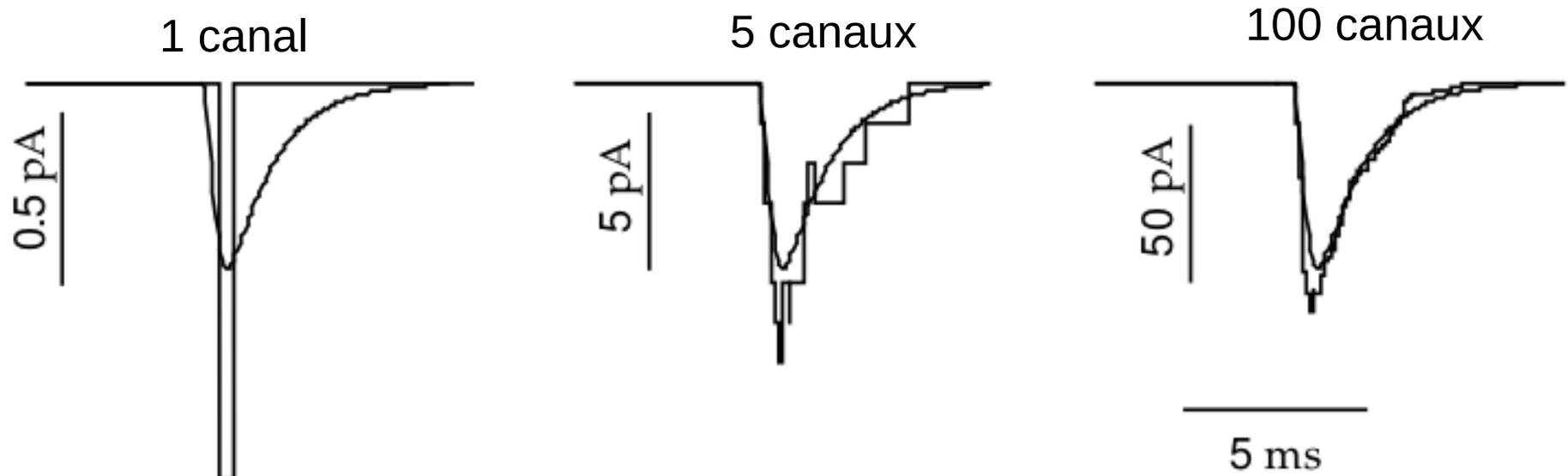
taux de clôture = const.



Le courant post-synaptique : description macroscopique

- transition stochastique dans un canal unique :
$$C \xrightleftharpoons[\beta]{\alpha(T)} O$$
- ensemble de canaux :
$$N_{\text{total}} = N_{\text{ouvert}} + N_{\text{fermé}}$$
- fraction des canaux ouverts :
$$P_{\text{ouvert}} = \frac{N_{\text{ouvert}}}{N_{\text{total}}}$$
- équation macroscopique (nombreux canaux) :
$$\frac{dP}{dt} = \alpha(1 - P) - \beta P$$
$$\underbrace{\frac{1}{\alpha + \beta}}_{\tau_{\text{syn}}} \frac{dP}{dt} = -P + \underbrace{\frac{\alpha}{\alpha + \beta}}_{P_{\infty}}$$
- conductance synaptique :
$$g_{\text{syn}}(t) = P(t) g_{\text{max}}$$

Le courant post-synaptique : microscopique vs. macroscopique



- Nombre de récepteurs AMPA participant à une réponse postsynaptique :

10 – 100 selon la synapse

Le courant post-synaptique : le potentiel post-synaptique

potentiel de membrane : $\tau \frac{dV}{dt} = E_0 - V + R P(t) g_{max} (E_{syn} - V)$

dynamique synaptique : $\tau_{syn} \frac{dP}{dt} = -P + P_{\infty}$

- Différentes réalisations de conductance post-synaptique:

→ élévation instantanée, décroissance exponentielle :

$$\tau_{syn} \frac{dP}{dt} = -P \quad P \rightarrow P + P_{max} (1 - P) \quad \text{ou} \quad P = P_{max} \exp(-t/\tau_s)$$

→ différence de deux exponentiels :

$$P = P_{max} B (\exp(-t/\tau_1) - \exp(-t/\tau_2)) \quad \text{avec} \quad B = \left(\left(\frac{\tau_2}{\tau_1} \right)^{\tau_{rise}/\tau_1} - \left(\frac{\tau_2}{\tau_1} \right)^{\tau_{rise}/\tau_2} \right)^{-1}$$
$$\tau_{rise} = \tau_1 \tau_2 / (\tau_1 - \tau_2)$$

→ fonction alpha :

$$P = \frac{P_{max} t}{\tau_s} \exp(1 - t/\tau_s)$$

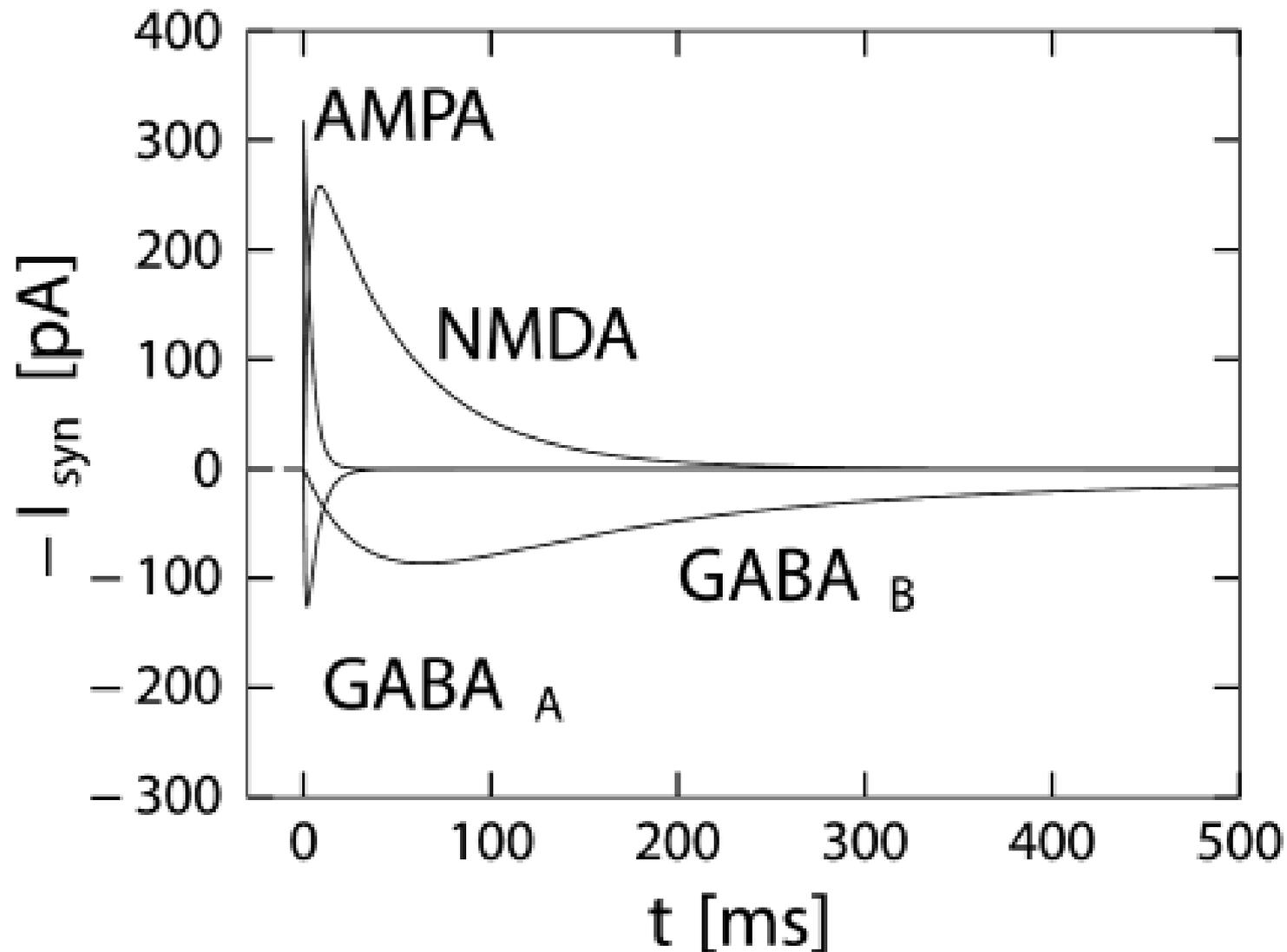
Principaux types de synapses

	Neurotransmetteur	Récepteur	E_{rev} (mV)	action	échelle temporelle
excitateur	Glutamate	AMPA	0	ionotrope	rapide, exponentiel simple, $\tau_s = 5$ ms
		NMDA	0	ionotrope, dépendant du voltage	lente, différence d'exponentiels, $\tau_1 = 152$ ms, $\tau_{rise} = 1.5$ ms
inhibiteur	GABA	GABA-A	- 70	ionotrope	rapide, différence d'exponentiels, $\tau_1 = 5.6$ ms, $\tau_{rise} = 0.3$ ms
		GABA-B	- 100	métabotrope	lente, différence d'exponentiels, $\tau_1 = 25-50$ ms, $\tau_{rise} = 500-1000$ ms

peut changer parce qu'il dépend
des concentrations ioniques

Principaux types de synapses : dynamique temporelle

réponse à un seul spike présynaptique



NMDA recepteur : dépendance du potentiel

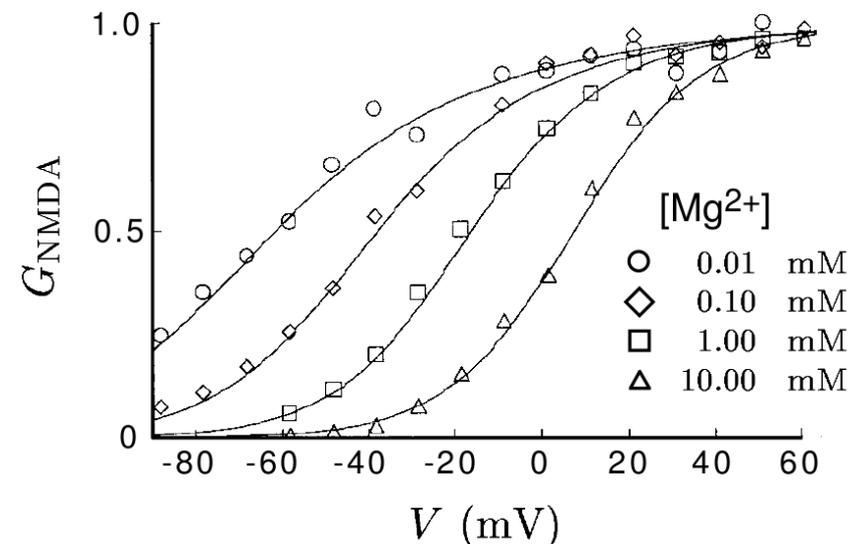
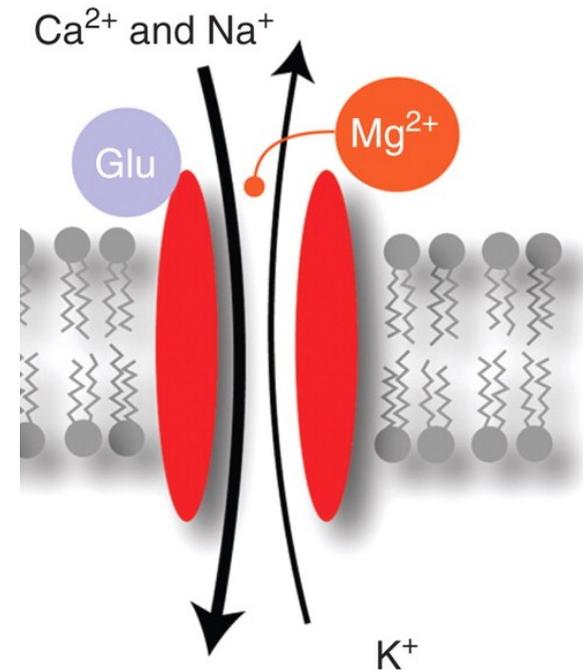
- Conductance NMDA dépend aussi du potentiel postsynaptique
- Courant NMDA :

$$I_{NMDA} = \overline{g_{NMDA}} G_{NMDA}(V) P(t) (E_{NMDA} - V)$$

- G_{NMDA} décrit la dépendance du potentiel :
→ Proche du potentiel de repos : récepteurs NMDA sont bloqués par les ions Mg^{2+}

$$G_{NMDA} = \left(1 + \frac{[Mg^{2+}]}{3.57 \text{ mM}} \exp(V/16.13 \text{ mV}) \right)^{-1}$$

- Concentrations normales de Mg^{2+} extracellulaire : 1-2 mM



Synapses électriques

- Accouplement électrique direct
- courant à travers une jonction communicante :

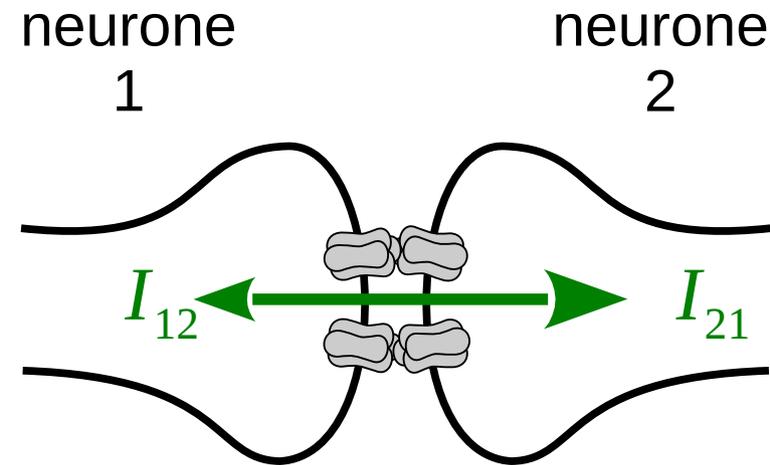
$$I_{12}(t) = g_{jon}(V_1 - V_2)$$

- Dynamique du potentiel de membrane :

$$\tau \frac{dV_1}{dt} = E_L - V_1 + \frac{R}{R_{jon}}(V_1 - V_2)$$

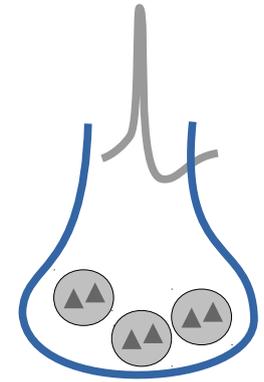
$$\tau \frac{dV_2}{dt} = E_L - V_2 + \frac{R}{R_{jon}}(V_2 - V_1)$$

- Principalement entre neurones inhibiteurs



Libération quantique des neurotransmetteurs : Loi Binomiale

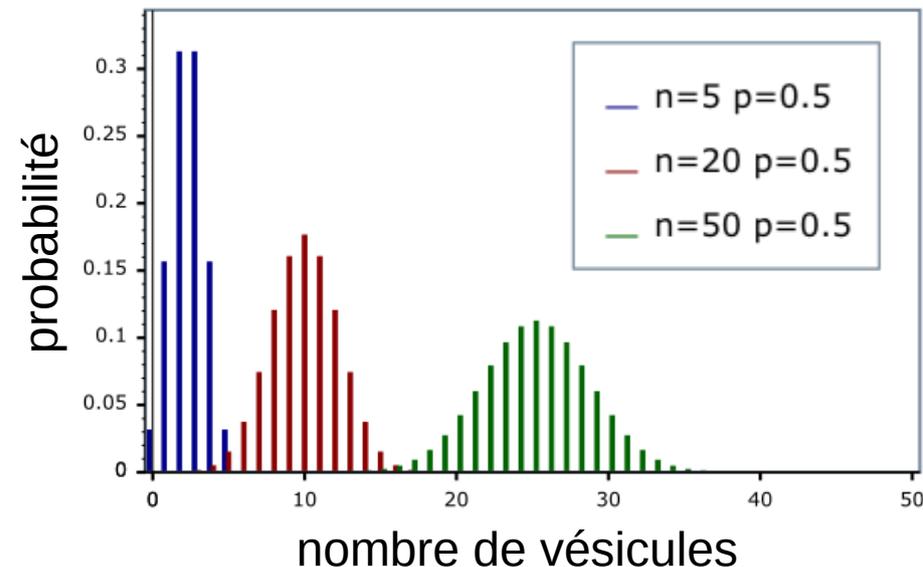
- Probabilité de réponse d'une seule vésicule : p
- Nombre total de vésicules : n
- Nombre moyen de vésicules répondant à chaque stimulus : $n \cdot p$



- **Loi Binomiale** : Nombre de succès obtenus lors de la répétition indépendante de plusieurs stimuli

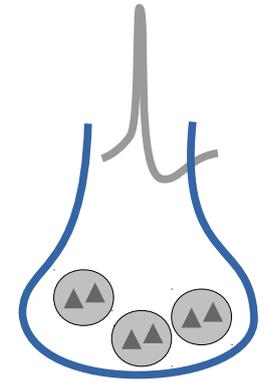
$$P(\text{succès} = x) = \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}$$

- **Problème** : n et p ne sont pas connus



Libération quantique des neurotransmetteurs : Loi de Poisson

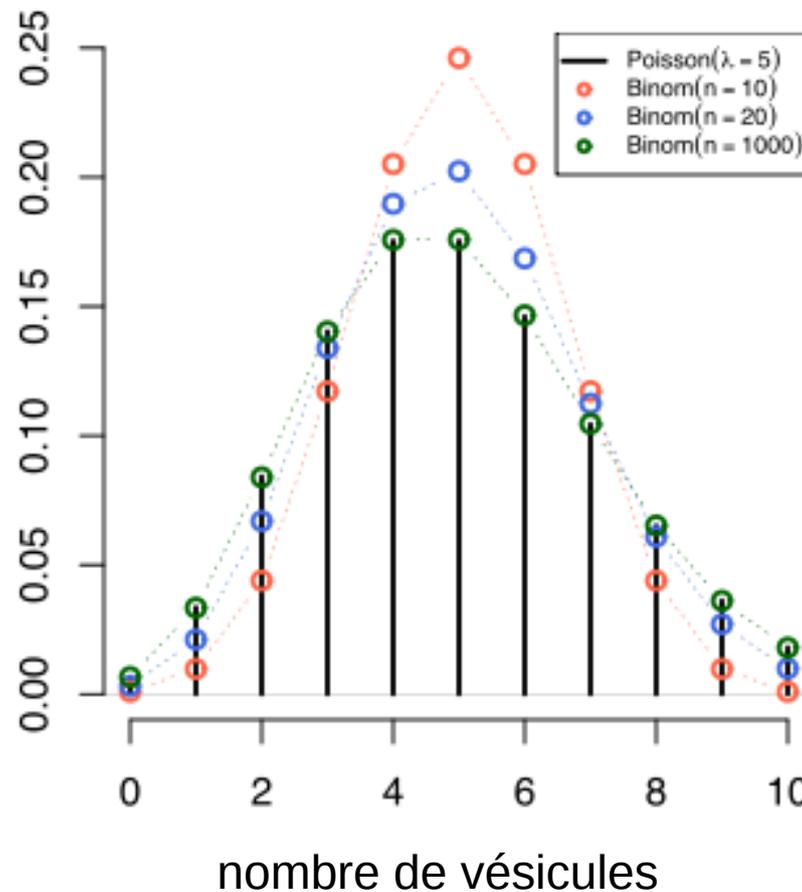
- **Problème** : n et p ne sont pas connus
- Si n est grand (ou p petit) la distribution binomiale ressemble la **Loi de Poisson** :



$$P(\text{succ})$$

- λ peut être estimé
 - amplitude moyenne
 - l'amplitude de la réponse
- ou
 - comptage de

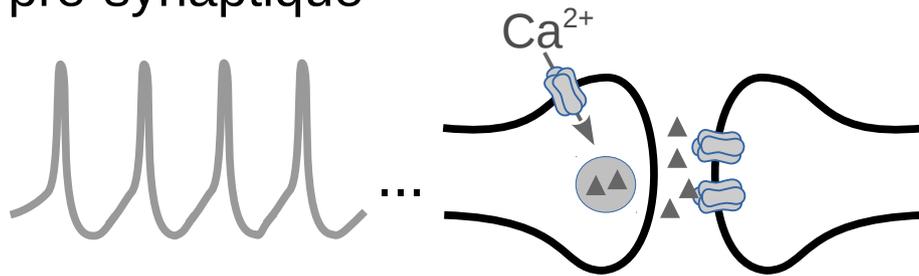
$$\lambda = \ln$$



enne de

Plasticité synaptique à court terme

train de
potentiels d'actions
pré-synaptique



- L'efficacité synaptique dépend de l'activité récente



dépression
(typiquement: exc → exc)

facilitation
(typiquement: exc → inh)

Modèle phénoménologique : Tsodyks, Markram

- x = « ressources » synaptiques disponibles
- u = proportion des ressources consommées par une impulsion

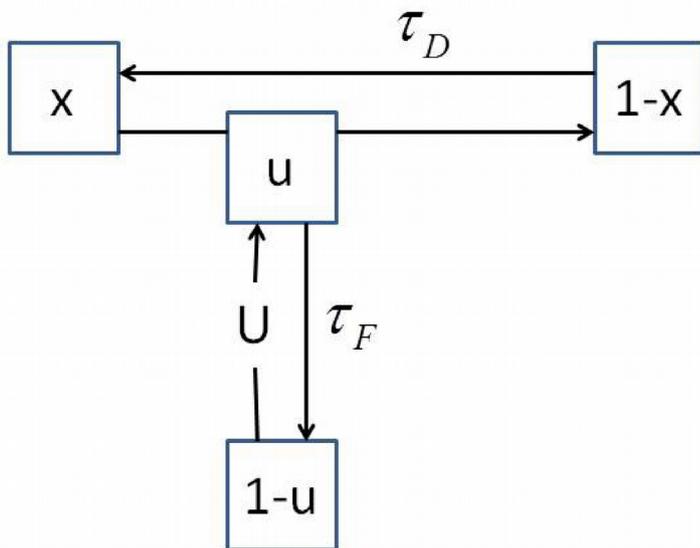
$$\tau_d \frac{dx}{dt} = 1 - x \quad \text{dépression}$$

$$\tau_f \frac{du}{dt} = -u \quad \text{facilitation}$$

Impulsion pré-synaptique:

$$x \rightarrow x - x^- u^+$$

$$u \rightarrow u + U(1 - u^-)$$



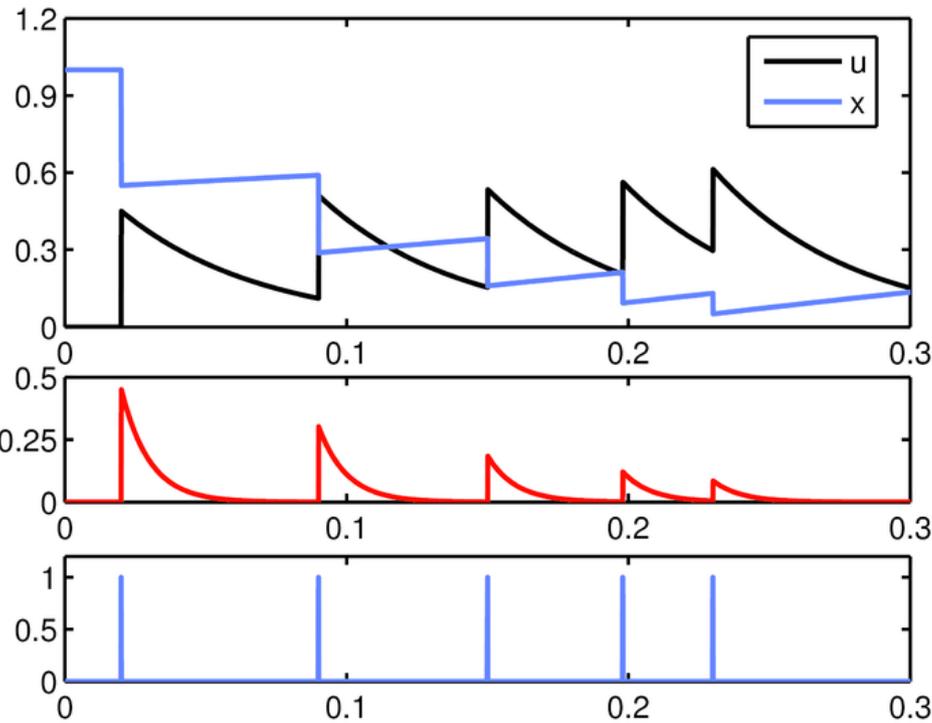
Courant synaptique :

$$\Delta I(t_{sp}) \sim u^+ x^-$$

- + ... valeur juste après l'impulsion
- ... valeur juste avant l'impulsion

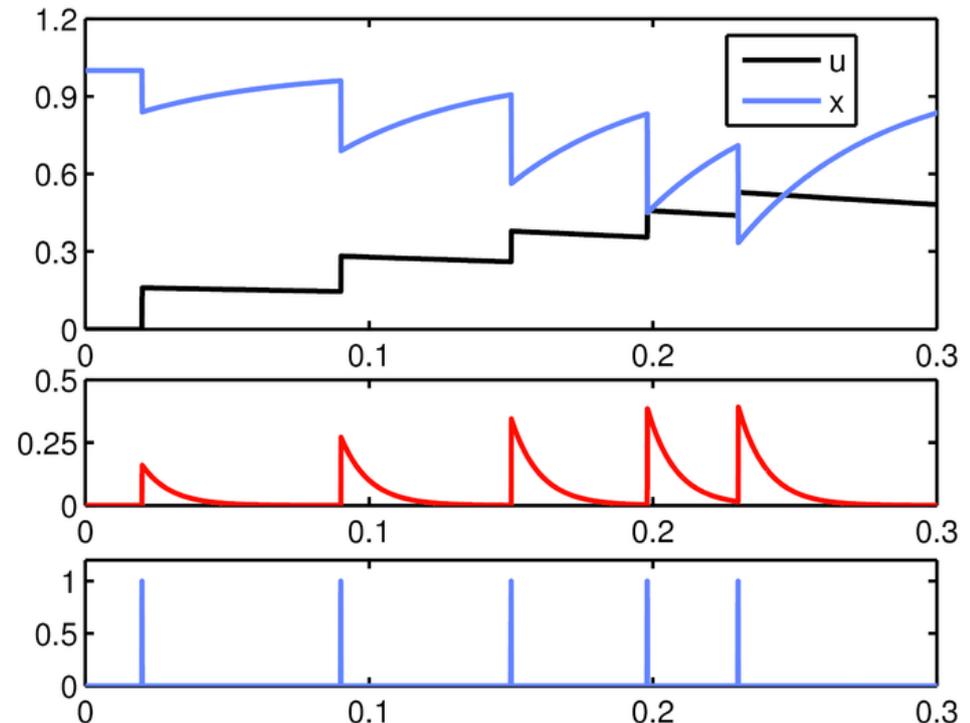
Modèle phénoménologique : Tsodyks, Markram

dépression



$$U = 0.45, \tau_d = 750 \text{ ms}, \tau_f = 50 \text{ ms}$$

facilitation



$$U = 0.15, \tau_d = 50 \text{ ms}, \tau_f = 750 \text{ ms}$$

Dépression synaptique maximale: $U=1$

i.e., toutes les ressources synaptiques sont utilisées après chaque impulsion